

FRENCH REPUBLIC

NATIONAL INSTITUTE OF
INDUSTRIAL PROPERTY
PARIS

(11) Publication No.: 2 250 991
(use only for ordering copies)

A1 PATENT APPLICATION

(21) No. 74 42147

(54) Method and device for the automatic reading and recording of reaction results

(51) International classification (Int. Cl. 2). G 01 N 21/24; G 01 J 1/02; G 01 N 33/16.

(22) Filing date: 13 December 1974, at 3:45 p.m.

(33)(32)(31) Claimed priority: Patent application filed in Finland on 14 November 1973, No. 3532/73 and additional patent applications filed on 5 April 1974, No. 1046/74, and on 5 July 1974, No. 2083/74, in the name of the applicant.

(41) Date application laid open: B.O.P.I. -- "Lists" No. 23 of 6 June 1975.

(71) Applicant: SUOVANIEMI Osmo Antero, residing in Finland.

(72) Inventor:

(73) Holder: same as (71)

(74) Attorney: Claude Boivin.

The present invention concerns a method and a device for the automatic reading and recording of results from many virological, bacteriological and hematological reactions.

One can also use the device as a spectrophotometer, for example, to measure and record the results of colored chemical reactions.

When one is investigating the causes of death or when one is determining the concentrations of various substances in the body, it is often necessary to make a study of many reactions in the laboratory. In this study, one will handle hundreds, even thousands of test tubes, in which dilution series or colored chemical reactions have been performed.

In virology, it is possible to establish a diagnosis by isolating the virus itself or portions thereof, and by examining them in an electron microscope. It is also often possible to make a diagnosis by showing an elevated titer of the virus counting agent in the blood or by showing the presence of antibodies to the virus in the cells.

When one is looking for the causes of death by means of virological methods, starting with samples from the victim, the dilution of the samples, or titration, plays an important role in many methods. One often makes use in research methods of reactions whose results can be read directly from dilution series. Reactions of this type are red blood cell clotting, the fixing of complement, and the inhibition of red blood cell clotting.

It often happens that each sample needs to be diluted several times thereafter and it is often necessary to perform control titrations in order to improve the reliability of the results. In this case, one handles thousands of test tubes and one reads the results directly. In present-day methods, the recording of results is essentially done by hand. This type of reading and recording of results is obviously slow and many possibilities for mistakes exist.

In bacteriology, one makes a diagnosis in a way which, from many standpoints, is similar to that used in virology.

In many methods of bacteriological research, one uses series of dilutions and one reads the results directly. The most common of these methods are the determining of the antistreptolysin (AST) titer of streptococcus, based on a hemolysis reaction, and the staphylococcus titration (ASTA). In Widal's serum test, one uses a reaction based on the agglutination of bacteria to determine the type of salmonella or typhus present in the sample.

When one is determining blood groups in hematology, one often handles a large number of test tubes, especially when several samples have been taken, and one reads the results directly.

In the laboratory, many measurements are taken each day, performed by means of a spectrophotometer. Few devices of this type available on the market work automatically, and the measurement and recording of the results are generally done by hand. In some devices, it is possible to automatically measure and record the results furnished by a number of samples which can be between one and a hundred. In these spectrophotometers, one makes light pass perpendicular to the walls of a test tube, and therefore the light cannot reach, for example, a precipitation on the bottom of the test tube.

In a device according to the present invention, the light passes parallel to the longitudinal axis of a test tube through a column of liquid located in the test tube and through the bottom of this test tube holding the column, or in the opposite direction. If the

volume of liquid located in the test tube is then changed, the distance which the light travels through the liquid is modified at the same time, so that the permeability to light or the transmission factor of the liquid column is modified. When light moves parallel to the longitudinal axis of the test tube, the precipitations or the turbidities of the results of the serological, bacteriological or hematological reaction can be measured in the lower part of the test tube, based on a change in the light intensity. Because these precipitations or turbidities occur in the lower part of the test tube, they cannot be measured by means of the currently available spectrophotometers. In the hemolysis reactions, for example, the hemolysis produces a clarification of the entire reaction mixture, which in turn leads to an increase in the liquid's light transmission factor. One can also determine, in this case, a degree of hemolysis or a result point based on a change in the light intensity.

A method according to the invention is essentially characterized in that, in a measuring device, one makes light pass in parallel to the longitudinal axis of a test tube, from a light source located at one end of the test tube to a detector located at the other end of this test tube, through a stationary column of liquid being measured in the test tube or in each test tube of a row or a group of test tubes, which are stationary during the measurement, and through the bottom of the test tube containing the column of liquid, so that when the light moves along the longitudinal axis of the test tube one can read the results of serological, bacteriological, hematological or colored reactions based on a particular change in the light intensity, caused by precipitations and turbidities located at the bottom of the stationary test tube or tubes, by precipitations or turbidities not yet decanted and located in the column of liquid, or by a color change for the liquid located in the test tube or tubes.

A device according to the invention is essentially characterized by assemblies of test tubes which can be placed in a support, the spacing between the test tubes, stationary or mounted in immovable fashion, being the same as the spacing of the corresponding detectors and light sources in the measuring device, and in that the measurement opening of each test tube is preferably surrounded by a rim or an outer protection collar.

In the only test tubes existing on the market and in which the measurement is taken horizontally through the walls of the test tube, these walls are easily scratched and soiled when one touches them with the fingers, so that large errors can occur in the measurements. Furthermore, in the currently available devices in which the light passes horizontally, insufficient attention has been given to the placement of the test tubes and this fact has often been completely overlooked.

In the laboratory, the preparation of reaction mixtures and their measurement in a photometer take place on a daily basis. By starting with a reaction mixture that has been prepared by transferring, into a test tube, with the help of a pipette, a sample and one or more reagents, one can measure in a photometer, for example, the concentration of a certain substance or the kinetics of an enzyme. In these measurements, errors can occur in the final results, due to flaws in the devices used or in the operating procedure. Ernest MACLIN et al. (Clinical Chemistry 19/8, 832-837, 1973) have shown that, in the kinetic measurement of an enzyme, the final result may show an error of around $\pm 40\%$ as a worst case. This error is due to the devices used, the imprecision for the length of the light path in the test tube, the temperature, the use of a pipette to transport the sample and the reagent, the time, and the optical and electronic elements of the photometer.

There is a trend at present, when preparing reaction mixtures, to use the smallest possible volumes of samples and of reagents. What are known as micro-methods are thus conceivable. It is possible, in this way, to economize on reagents and to perform several tests from a single sample, which can often be very difficult to obtain.

When one uses a micro-method, the volumes transferred by means of a pipette are small, so that the relative error may be large, which leads to obtaining an erroneous final result. In a similar manner, in photometric measurements in which one prepares the reaction mixtures by using micro-methods, the error rate in the final measurement result is increased.

The present invention shall now be described in detail, making reference to the attached drawings, in which:

Figures 1 and 2 show schematically embodiments of a measurement device according to the invention,

Figures 3a and 3b show two examples of record cards used at the output section, on which it is possible to note down the results pertaining to each patient, obtained by means of the measuring device,

Figure 4 is a side view of a set of test tubes, placed in a support, in the measuring position,

Figure 5 is a plan view of a set of test tubes placed in a test tube rack,

Figure 6 is a side view of a set of test tubes,

Figure 7 is a side view of a cover for a set of test tubes,

Figure 8 is a plan view for a set of test tubes,

Figure 9 is a cross sectional view of a test tube,

Figure 10 shows a set of test tubes in the measuring position,

Figure 11 is a sectional view of a block of reagents,

Figure 12 is a sectional view of a set of test tubes and of the tips of a multiple pipette, used with the set of test tubes,

Figure 13 shows the set of test tubes and the tips of a multiple pipette from Fig. 12 at a time when the liquid compartments of the multiple pipette are filled,

Figure 14 is a plan view of the block of reagents,

Figure 15 is a sectional view of a set of test tubes placed in a photometer and provided with a cover according to the invention.

The titration or other reactions are carried out in the test tubes, which are arranged in a rack, symmetrically, in several rows with a particular spacing. This rack is designed to be adapted to the measurement device. In the embodiment shown in Fig. 1, light sources 2 (L1, L2, L3) and detectors 3 (D1, D2, D3) are mounted on a framework 1 with spacings corresponding to those of the test tubes C1, C2, C3. The measurement device may, for example, comprise a number of light sources 2 and detectors 3 equal to the number of rows of test tubes. In this case, the frame 1 is arranged to move automatically from one test tube to another in the rows of test tubes; the test tube rack can also be movable, while the frame 1 is fixed. The device can also contain one light source and corresponding detector for each test tube, so that it has no mechanically movable elements.

When the light passes, for example, from the light source L1 through the test tube C1, parallel to the longitudinal axis of this test tube, the light first encounters the surface of the liquid, then passes through the liquid column and the bottom of the test tube to

arrive at the detector D1 corresponding to the test tube C1. The measurement device 4 registers a certain change in the light intensity. This device measures in this way each test tube in the row of test tubes. A particular change in the light intensity occurring in one of the test tubes of the row, characteristic of each reaction and due to a precipitation in the lower part of the test tube, to a turbidity, or to a variation in the light transmission factor of the liquid in the test tube, indicates for example the sought point for a change in a series of dilutions; using the recorded results, it is possible to find the particular test tube in the row of test tubes.

At the output section 5, it is possible to use a logic circuit or a computer which determines the results in the desired form, or also means for receiving the results, storing them in memory, and storing the program. For each titration, tests are done to determine its own specific change in the light intensity and this determines a result point. At the output, it is possible to use a record card, as shown in Fig. 3a. The card bears the name 6 of the reaction and a code 7 corresponding to the change in light intensity corresponding to this reaction. Another possibility is to use adjustment elements at the output section, which are placed in positions corresponding to the typical light intensity and to a characteristic change for each reaction. The output section then records the name of the reaction and the results on a record card such as is shown in Fig. 3b.

One can use the measurement device as a spectrophotometer if it registers the quantity of light going from each light source to the corresponding detector, and if the output section registers the absorbing capacity and/or the transmission factor of the liquid inside each test tube.

Figure 2 shows schematically another embodiment of a measurement device which uses a single light source 8. The light is conducted by means of optical fibers 9 through a test tube 10, from which it passes into other optical fibers 11. These fibers bring it to the periphery of a circle. The fibers arriving at the periphery of this circle are read by means of a reading head 12, and optical fibers 13 transmit the light to a detector 14.

The set of test tubes constitutes an essential part of the device according to the present invention. Several test tubes 18, in the present case nine, are arranged with a particular spacing in a support plate 17 of a set of test tubes 16. These test tubes are used when measuring, by the vertical measuring technique, the absorbing capacity of the liquid located in the test tube 18 or the change in light intensity caused by a precipitation in the lower part of the test tube 18 or to the turbidity of the liquid. When one uses the technique of vertical measurement, the light passes through the lower part of the test tube 18 and the light intensity is recorded by means of a detector 19, placed above the test tube.

When the set of test tubes 16 is put into storage or shaken, one can simultaneously close all of the test tubes 18 of this set by means of a cover plate 20. The test tubes 18 of the set 16 are designed so that the vertical measurement technique can be applied to them.

The measurement opening 21 of each test tube 18 of the set 16 is surrounded by a cylindrical portion or rim 22, provided on the outside of this test tube and protecting the measurement opening 21 from dust or scratches, so that the measurement openings 21 of the test tubes 18 of the set 16 remain optically perfect.

If the inner surface of the bottom of the test tube is concave, the substances which precipitate inside the test tube will deposit and form a regular slug at the center of this

bottom. When the inner surface of the bottom of the test tube is concave and its outer surface is planar, this bottom constitutes a planoconcave lens which affects the passage of the light. In this case, it is easy to fabricate the test tubes so that they have similar optical properties. When one uses the device as a spectrophotometer, the inner surface of the bottom of the test tube and its outer surface can both be planar so that there is no lens effect influencing the passage of light.

When the bottom 21 of each test tube 18 of the set 16 is planar, this bottom is easy to fabricate and no optical error will result; there is no lens effect influencing the passage of the light. However, the bottom of each test tube of the set 16 and/or its cover can, of course, be planar, concave or convex, in order to obtain a suitable lens effect depending on the desired purpose.

Preferably, the lower part 23 of each test tube 18 of the set 16 is conical, so that it is easy to put the test tubes of the set in place (see Fig. 10) and the particles precipitated in the liquid layers located in the upper part of the test tube are deposited on the lower part of the cone 23, forming a suitable slug. In this way, it is easy to measure the sediments or precipitations on a small surface.

The vertical inner wall of the test tube 18 can be provided with one or more projections 24, parallel to the longitudinal axis of the test tube, which improves the mixing of the liquid in the test tube 18 when it is displaced. When one agitates cylindrical test tubes in an eccentric mixer, the liquid columns adopt a rotary motion, such that they rise along the walls of the test tube. In this way, the different columns of liquid are not appropriately mixed. But, if the lateral walls of the test tube are provided with projections 24, as described above, these projections produce turbulence in the rotating liquid column so that the different liquid layers are effectively mixed even with a slight force.

The fact that the set of test tubes 16 can be placed in the rack 15 in a unique position is equally important. The rack 15 is provided with a projection 25 that mates with a slot or opening 26, provided in the support plate 17, of the set of test tubes 16. This support plate 17 is likewise provided with a code 27, making it possible to identify the particular test tube, by means of the device or directly; each sample located in the test tubes 18 of the element 16 is at the same time identified. This presents the advantage that one can use a single code 27 to identify nine separate samples and it is not necessary to assign a code to each sample.

If the sets 16 can be placed in a unique position in the rack 15 when one does the measurement of the test tubes 18 of the sets 16 in the measurement device, one can use the first set of test tubes 16 located in the measurement device to zero-set the nine channels of the measurement device, and the corresponding test tubes of the following sets will be measured with the same channels. This presents the advantage that, if minor optical flaws occur in the measurement openings 21 of the test tubes during the fabrication of the sets 16, and these flaws are repeated in each set, they will be eliminated during the zero-reset phase and the following phase.

The rack 15 for the set of test tubes is designed so that one can place one or more sets 16 there and it can be pushed across the measuring head of the measurement device (see Fig. 4).

One can use the rack 15 for the storage and the moving of the samples, for placing liquids into or removing them from the set of test tubes, for incubation and measurement reactions, etc.

The rack 15 can also be thermally regulated so that the test tubes 18 of the sets 16 and the liquid located inside these test tubes have the desired temperature.

When a set of test tubes 16 is located in the measurement position in the rack 15 at the measuring end of the measurement device, each test tube is protected against outside light; furthermore, this rack protects each test tube from light.

When the set 16 located in the rack 15, at the measuring end of the measurement device, reaches the measuring point, a light beam passes through the opening 28, which has been devised in the rack 15; as it passes between points 29 and 29', this beam sends a pulse to the positioning section 30 by means of a detector 29' or a photodiode.

The section 30 places each test tube 18 of the set 16 in simultaneous alignment with the optical fibers and the detectors 19 corresponding to the test tubes 18. When the section 30 has reached its upper position, the lower conical part 23 of each test tube 18 of the set 16 is situated in the conical section of the positioning device; furthermore, the set 16 is lifted at the measuring end, so that the upper part of the set 16 rests against the frame of the detection head of the measuring end. The measurement is made in this position. Thus, the test tubes 18 of the set 16 are positioned in a very precise way.

After a certain time, the section 30 of the measuring end descends and releases the set of test tubes 16 into its resting position in the rack 15, so that this rack can be pushed at the measuring end, mechanically or manually. When the next set 16 of test tubes comes up into the measuring position, the section 30 of the measuring end puts the next set of test tubes into the measuring position and locks it in this position.

A block of reagents 33 (Fig. 11) and a set of test tubes 32 (Fig. 12 and 13) are devices of various shape, containing for example nine assay or test tubes, where one can simultaneously introduce or remove nine separate samples by means of a multiple pipette with nine conduits. The reagents can be kept in the block 33 or the test tubes 32 either as dry substances or in solution form. The reaction solutions are obtained from dry substance by adding a suitable liquid to the block of reagents 33 or to the set of test tubes 32. It is possible to store in the block 33 or in the sets 32 certain proportions ready for use of the same reagent or of different reagents.

All the tubes 33a of the reagent block 33 or all the test tubes 32a of the set of test tubes 32 can be simultaneously closed by the cover 31 of the block 33 or of the set of test tubes 32. This cover 31 prevents the liquids from evaporating and the substances located in the tubes 33a or the test tubes 32a from becoming contaminated. One can likewise use the cover 31 to close each test tube 32a of the set 32 so that the bottom 31b of each of the stoppers 31a of the cover 31 is immersed beneath the free surface 34 of the liquid in the test tube 32a of the set 32 corresponding to the stopper 31a, at the point where the light leaves the liquid and arrives at the detector 30. The cover 31 of the set of test tubes 32 is formed by a single plate having stoppers 31a extending downward from holes in the plate, the bottoms of these stoppers being closed by a lower transparent plate 31b. The stoppers 31a of the cover 31 of the set 32 are configured so that, when the cover 31 is put in place on the set of test tubes 32, an air space is left free between the outer vertical or slanting walls of the stoppers 31a of the cover 31 and the inner walls of the upper parts of the corresponding test tubes 32a of the set of test tubes 32.

When the absorbing capacity of the liquid located in the test tube 32a of the set 32 is now measured by means of a photometer operating by the vertical measuring technique of the invention, light moves through the liquid contained in the test tube 32a for a

distance h , comprised between the bottom 36 of the test tube 32a and the bottom 31b of the stopper 31a of the cover 31. One can regulate this distance h by making covers 31 of various shapes so that the length of the stopper 31a of the cover 31 varies, or by making sets of test tubes 32 of different heights. Furthermore, the side walls of the stoppers 31a of the cover 31 can be opaque, so that the light can only pass through the transparent bottom 31b of the stopper 31a of the cover 31 of the set 32.

Thanks to the design of the device according to the invention, errors resulting from the height of the liquid column, for example, when using the pipette, or because of liquid spatter forming droplets 35 on the inner walls of the set 32, will not result in errors in the length of the light path.

If the surface of the liquid column in the test tube of the set is curved or oblique, this may produce a measurement error in a photometer operating by the vertical measurement technique. When the set 32 is closed by the cover 31, the bottom 36 of each test tube 32a and the corresponding bottom 31b of the stopper 31a of the cover 31 of the set 32 are parallel. Hence, the light will pass perpendicularly through parallel planes and through a liquid column located between these planes, so that the aforesaid errors are eliminated from the measurement results.

Bubbles 37 sometimes form in the free surface of the liquid upon shaking or when using the pipette. These bubbles can disturb a photometry measurement when the apparatus is working according to the vertical measurement technique, with the light passing through the bottom 36 of the test tube 32a of the set 32, then the liquid column, and finally the free surface of the liquid and the air, to arrive at the detector 40. When the set of test tubes 32 is closed by the cover 31, the bottom 31b of each stopper 31a of the cover 31 is immersed in the test tube 32a corresponding to the stopper 31a of the cover 31 and is situated just below the free surface 34 of the liquid. Thus, any bubbles 37 existing at the surface of the liquid are moved toward the free liquid surface between the inner wall of the test tube 32a of the set 32 and the outer wall of the stopper 31a of the cover 31 of this set 32.

One can also remedy the aforesaid drawbacks, if necessary, by immersing a protected tip of the detector 40 a short distance beneath the free surface 34 of the liquid in each of the test tubes 32a of the set 32 instead of immersing the cover of the set 32.

According to Beer's law, the absorbing capacity of the liquid is an increasing linear function of the length of the light path in the test tube. When a measurement is performed in the set 32 without using the cover 31, by means of a photometer operating by the vertical measurement technique, the lengths of the light paths in the test tubes 32a of the set 32 are equal to the heights of the liquid columns in the test tubes 32a, and these heights are, in turn, increasing linear functions of the volumes of liquid placed in the test tubes by the pipette. If, now, too little a volume of reagent has been introduced by means of the pipette, the light path in the test tube is shortened, but the absorbing capacity per unit of length of the light path is increased, assuming that the volume of the sample has been correctly measured. If, on the other hand, too large a volume of reagent has been placed in the test tubes, the absorbing capacity per unit of length of the light path is diminished. Thus, in a photometer working by the vertical measurement technique, if a measurement is performed without using the cover 31 of the set 32, which makes constant the length of the light path in the test tubes 32a of the set 32, as described above, a possible error in the quantity of agents or active agents introduced by means of the

pipette will not cause error in the absorbing capacity of the reaction mixture. An error in this absorbing capacity will only occur if there is an error in the introduction of the sample by means of the pipette.

In a multiple-channel photometer, operating by the vertical measurement technique, the detector 40 is situated in the immediate vicinity of the preamplifier 41 of the measuring end of the photometer, or right on it. Thus, the disruptive signals resulting from the presence of long conductors going from the detector 40 to the preamplifier are eliminated.

In the measuring end of the photometer, the device 42 used to position the set of test tubes lifts the set 32 and brings it toward the plane surface 43 of the measuring end. At the end of the ascending motion, this plane surface tightly applies the cover 31 against the set 32. This cover 31 is thus reliably placed in the correct position and the length of the light path is the same in each test tube 32a of the set 32.

One can use light of the same wavelength or light of different wavelengths in the optical fibers 44 leading to the measuring end. In this way, it is possible to measure the test tubes 32a of a single set 32 by means of light of the same wavelength or of different wavelengths.

Of course, the invention should be considered as not being limited to the embodiment as described and represented, but rather it covers all variants thereof.

CLAIMS

1. Method for the automatic reading and recording of results from virological, bacteriological and hematological reactions, or for spectrophotometric measurement and recording of the results of colored chemical reactions, based on a change in the light intensity caused by a change in the light permeability, characterized in that, in a measuring device, one makes light pass in parallel to the longitudinal axis of a test tube, from a light source located at one end of the test tube to a detector located at the other end of this test tube, through a stationary column of liquid being measured in the stationary test tube or in each test tube of a row of a group of stationary test tubes, and through the bottom of the test tube containing the column of liquid, so that when the light moves along the longitudinal axis of the test tube one can read the results of serological, bacteriological, hematological or colored reactions based on a change in the light intensity, caused for example by precipitations or turbidities at the bottom of the stationary test tube or tubes, or not yet decanted and located in the column of liquid, or by a color change for the liquid located in the test tube or tubes.
2. Method according to claim 1, characterized in that a light source is provided for each test tube or a common light source is provided for all the test tubes, and preferably a detector is provided for each test tube.
3. Method according to claim 1, characterized in that, in a measuring device, light sources and detectors each corresponding to a light source are arranged in a row in a framework, and the framework can move from one row of test tubes to another, or a test tube rack can move while the framework remains stationary, so that the test tubes are measured one row at a time.
4. Method according to claim 1, characterized in that, for the measurement, each test tube of a set of test tubes is closed by a cover such that the bottom of each stopper of the cover is immersed below the free surface of the liquid in the test tube corresponding to the stopper, or a protected tip of a detector is immersed beneath the free surface of the liquid in each test tube of the set of test tubes, at the place where the light passes from the liquid to the detector.
5. Device for implementing the method per claim 1, characterized by sets of test tubes which can be placed in a test tube rack, the spacing between the stationary or immovable test tubes of the set of test tubes being the same as the spacing of the detectors and the corresponding light sources in the measurement device, and the measurement opening of each test tube is preferably surrounded by a rim or an outer protection collar.
6. Device per claim 5, characterized in that the test tubes of a set can be simultaneously closed by means of a cover in which the spacing of the stoppers corresponds to the spacing of the test tubes of the set of test tubes.
7. Device per claim 5 or 6, characterized in that the lower part of each test tube of the set of test tubes has a tapered shape so as to facilitate the positioning of the test tubes.

8. Device according to any of claims 5 to 7, characterized in that the inner wall of each test tube is provided with one or more projections, parallel to the longitudinal axis of the test tube.
9. Device per claim 5, characterized in that the inner wall and/or the outer wall of the bottom and/or of the cover of each test tube of the set of test tubes is planar, concave or convex.
10. Device per claim 5, characterized in that the inner wall of the bottom of the test tube or of each test tube of a group of test tubes used in the device is concave, while the outer wall of this bottom is plane.
11. Device per claim 5, characterized in that the inner wall and the outer wall of the bottom of each test tube of the set of test tubes are both plane.
12. Device per claim 5, characterized in that the rack for the set of test tubes is provided with a projection that matches up with a slot or opening, provided in one support plate for the set of test tubes, so that this set can be placed in the rack in a unique position.
13. Device per claim 5, characterized in that the support plate of the set of test tubes is provided with a code allowing the set to be identified either directly or by means of the measuring device.
14. Device per claim 5, characterized in that the rack for the set of test tubes is thermally regulated.
15. Device per claim 5, characterized in that it contains a cover, consisting of a single plate provided with hollow stoppers that extend downward and that have plane transparent bottoms, parallel to the plate of the cover and each one situated at the same distance from this plate, and in that the outer diameter of the stoppers, at the plane bottom, is less than the inner diameter of the test tubes of the set of test tubes corresponding to the cover.
16. Device per claim 15, characterized in that the stoppers of the cover are cylindrical.
17. Device per claim 15, characterized in that the stoppers of the cover have the shape of truncated cones, having their smaller base pointing downward.
18. Device per claim 15, characterized in that the lateral walls of the stoppers of the cover are totally or partly opaque.

PL. I-3

Fig. 1.

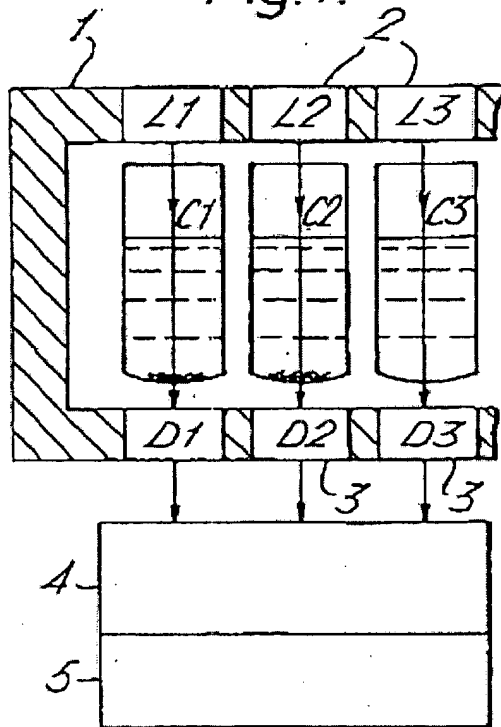


Fig. 2.

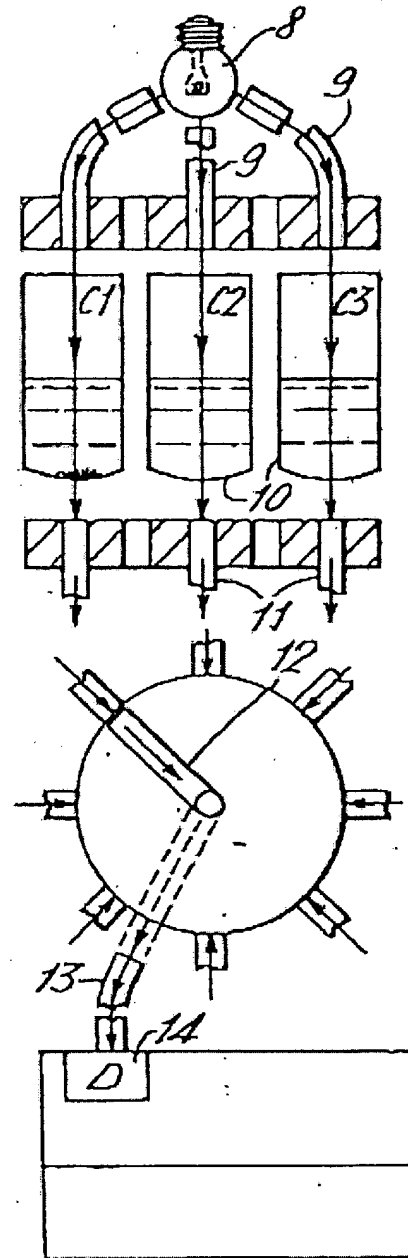


Fig. 3a.

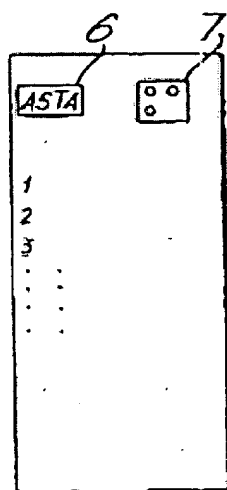
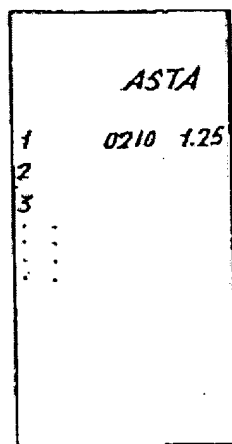


Fig. 3b.



PL. II-3

Fig.4.

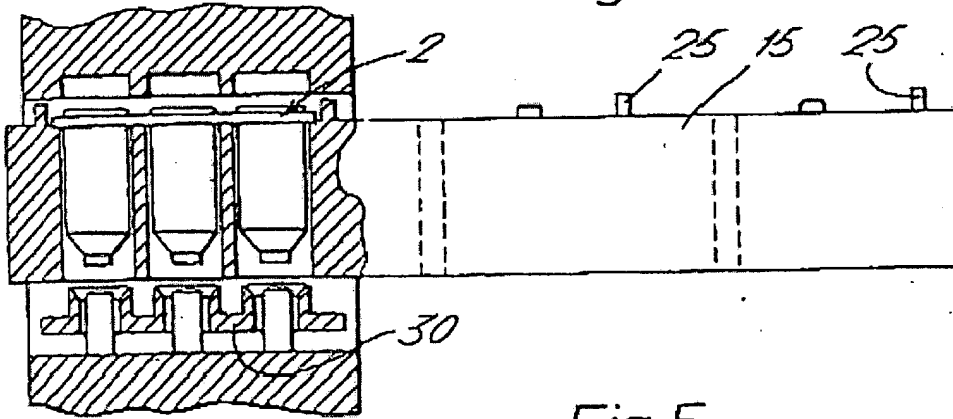


Fig.5.

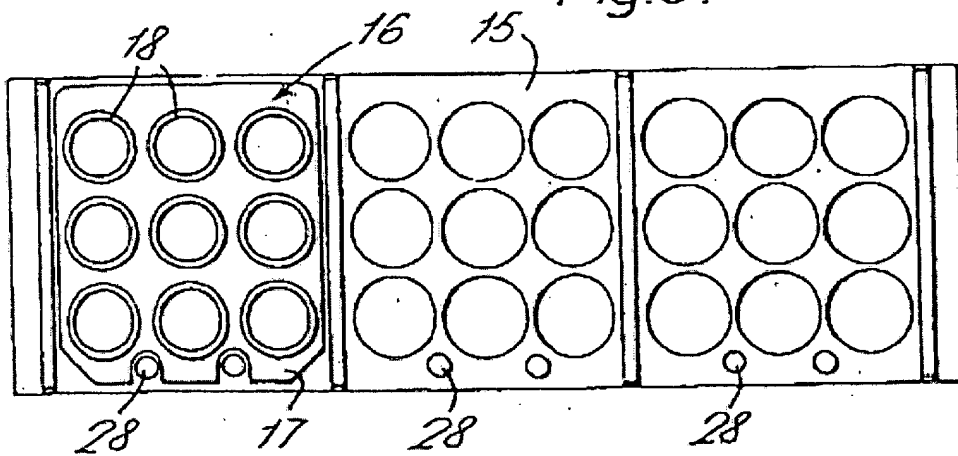


Fig.7.

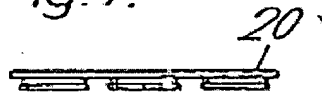


Fig.6.

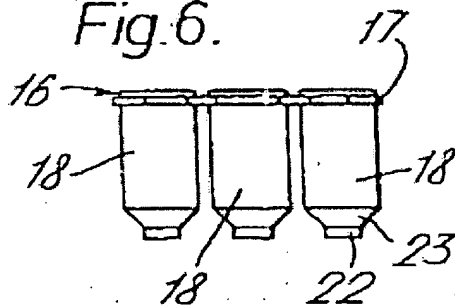
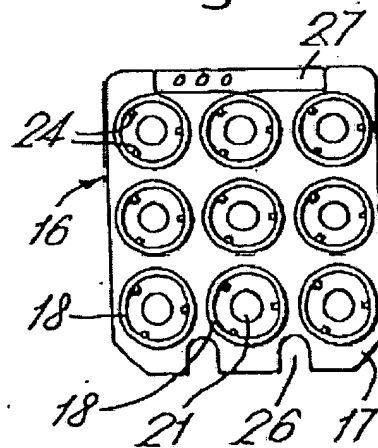


Fig.8.



PL. III-3

Fig. 9.

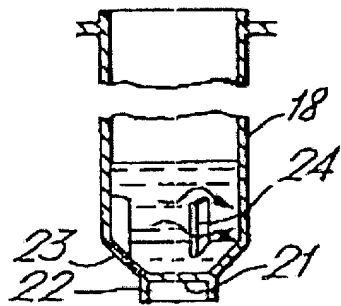


Fig. 10.

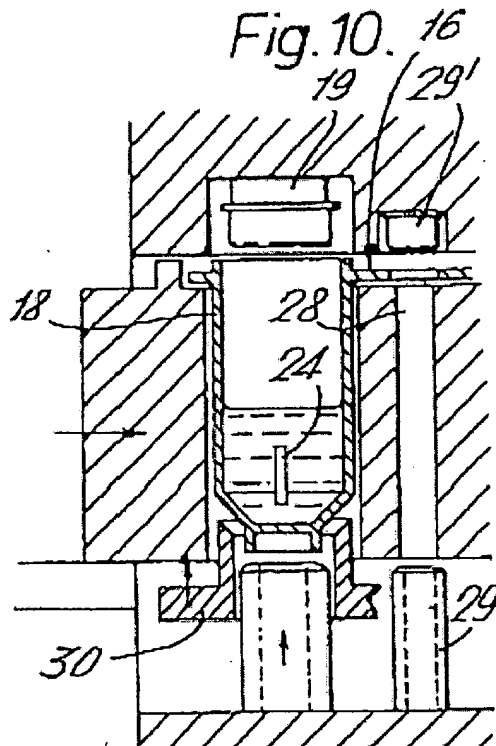


Fig. 11.

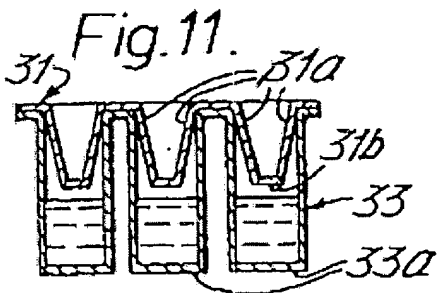


Fig. 12.

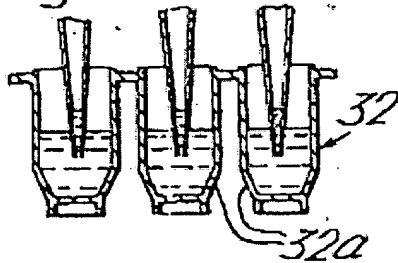


Fig. 13.

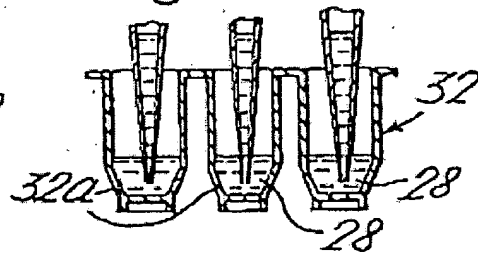


Fig. 14.

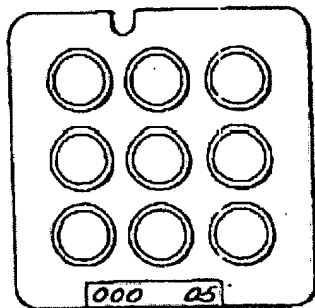
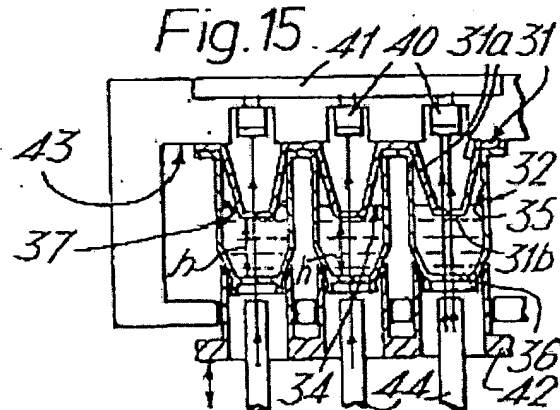


Fig. 15.



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2 250 991

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

A1

(21)

N° 74 42147

(54)

Procédé et dispositif pour la lecture et l'enregistrement automatiques de résultats de réaction.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.³).

G 01 N 21/24; G 01 J 1/02; G 01 N 33/16.

(22)

Date de dépôt 13 décembre 1974, à 15 h 45 mn.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en Finlande le 14 novembre 1973, n. 3.532/73 et demandes de brevets additionnels déposées le 5 avril 1974, n. 1.046/74 et le 5 juillet 1974, n. 2.083/74 au nom du demandeur.*

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande

B.O.P.I. — «Listes» n. 23 du 6-6-1975.

(71)

Déposant : SUOVANIEMI Osmo Antero, résidant en Finlande.

(72)

Invention de :

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Claude Boivin.

La présente invention concerne un procédé et un dispositif pour la lecture et l'enregistrement automatiques de résultats de nombreuses réactions virologiques, bactériologiques et hématologiques.

5 On peut également utiliser le dispositif comme spectrophotomètre, par exemple pour mesurer et enregistrer les résultats des réactions chimiques colorées.

Quand on recherche les causes de décès ou quand on détermine les concentrations de diverses substances dans l'organisme, il est
10 souvent nécessaire de procéder en laboratoire à l'étude de nombreuses réactions. Dans cette étude, on manipule des centaines, voire des milliers de tubes à essais dans lesquels des séries de dilution ou des réactions chimiques colorées ont été effectuées.

En virologie, il est possible d'établir un diagnostic en iso-
15 lant le virus lui-même ou des parties de celui-ci, et en les examinant dans un microscope électronique. Il est également souvent possible d'établir un diagnostic en montrant une élévation du titre de l'agent de comptage du virus dans le sang ou en montrant la présence d'anti-corps du virus dans les cellules.

20 Quand on recherche les causes de décès au moyen de méthodes virologiques à partir de prélèvements du patient, la dilution des prélèvements, c'est-à-dire le titrage, joue un rôle important dans de nombreuses méthodes. On utilise souvent dans les méthodes de recherche des réactions dont les résultats peuvent être lus direc-
25 tement à partir de séries de dilutions. Des réactions de ce type sont l'agglutination des hématies, la déviation du complément, et l'inhibition de l'agglutination des hématies.

Il arrive souvent que chaque prélèvement doive être dilué plusieurs fois à la suite et il est souvent nécessaire de procéder
30 à des titrages de contrôle afin d'améliorer la fiabilité des résultats. Dans ce cas, on manipule des milliers de tubes à essais et on lit directement les résultats. Dans les méthodes actuelles, l'enregistrement des résultats est effectué essentiellement à la main. Ce type de lecture et d'enregistrement des résultats est
35 évidemment lent et il existe de nombreuses possibilités d'erreur.

En bactériologie, on établit un diagnostic d'une manière qui, à de nombreux points de vue, est analogue à celle utilisée en virologie.

Dans de nombreuses méthodes de recherches bactériologiques, on utilise des séries de dilutions et on lit les résultats directement. Les plus usuelles de ces méthodes sont la détermination du titre d'antistreptolysine (AST) du streptocoque, basée sur une réaction d'hémolyse, et le titrage du staphylocoque (ASTA). Dans le sérodiagnostic de Widal, on utilise une réaction basée sur l'agglutination des bactéries pour déterminer le type de salmonella ou de typhus présent dans le prélèvement.

Quand on procède à la détermination de groupes sanguins en hématologie, on manipule souvent un grand nombre de tubes à essais, en particulier quand plusieurs prélèvements ont été effectués, et on lit directement les résultats.

Au laboratoire, de nombreuses mesures sont journellement effectuées au moyen d'un spectrophotomètre. Peu des appareils de ce type, existant sur le marché, fonctionnent automatiquement; la mesure et l'enregistrement des résultats sont généralement faits à la main. Dans certains dispositifs, il est possible de mesurer et d'enregistrer automatiquement les résultats fournis par des prélèvements dont le nombre est, par exemple, compris entre un et cent. Dans ces spectrophotomètres, on fait passer la lumière perpendiculairement aux parois d'une éprouvette, la lumière ne pouvant ainsi pas atteindre, par exemple, une précipitation qui se trouve dans le fond de l'éprouvette.

Dans un dispositif selon la présente invention, la lumière passe parallèlement à l'axe longitudinal d'une éprouvette à travers une colonne de liquide se trouvant dans l'éprouvette et à travers le fond de cette éprouvette maintenant la colonne, ou dans le sens opposé. Si le volume de liquide se trouvant dans l'éprouvette est alors modifié, la distance du trajet de la lumière à travers le liquide est modifiée en même temps de sorte que la perméabilité à la lumière ou coefficient de transmission de la colonne de liquide est modifiée. Quand la lumière se déplace parallèlement à l'axe

longitudinal de l'éprouvette, les précipitations ou les turbidités des résultats de la réaction sérologique, bactériologique ou hémalogique peuvent être mesurées à la partie inférieure de l'éprouvette à partir d'une modification dans l'intensité lumineuse. Ces
5 précipitations ou turbidités se produisant à la partie inférieure de l'éprouvette, ne peuvent être mesurées au moyen des spectrophotomètres existant à l'heure actuelle. Dans les réactions d'hémolyse, par exemple, l'hémolyse entraîne une clarification de l'ensemble du mélange réactionnel, qui entraîne à son tour une augmentation du coefficient de transmission à la lumière du liquide. On
10 peut déterminer également, dans ce cas, un degré d'hémolyse ou un point de résultat à partir d'une modification de l'intensité lumineuse.

Un procédé selon l'invention est essentiellement caractérisé
15 en ce que, dans un dispositif de mesure, on fait passer la lumière parallèlement à l'axe longitudinal d'une éprouvette, depuis une source lumineuse se trouvant d'un côté de l'éprouvette à un détecteur se trouvant de l'autre côté de cette éprouvette, à travers une colonne de liquide fixe à mesurer dans l'éprouvette ou dans
20 chaque éprouvette d'une rangée ou d'un groupe d'éprouvettes, fixe durant la mesure, et à travers le fond de l'éprouvette délimitant la colonne de liquide, de sorte que, lorsque la lumière se déplace le long de l'axe longitudinal de l'éprouvette, on peut lire les résultats des réactions sérologiques, bactériologiques, hémalogiques ou colorées à partir d'une certaine modification dans l'intensité lumineuse due aux précipitations et aux turbidités se trouvant au fond de la ou des éprouvettes fixes, à celles qui n'ont
25 pas encore décanté et se trouvent dans la colonne de liquide, ou à un changement de couleur du liquide se trouvant dans la ou les
30 éprouvettes.

Un dispositif selon la présente invention est essentiellement caractérisé par des ensembles d'éprouvettes qui peuvent être placées dans un support, l'espacement entre les éprouvettes fixes ou montées de manière amovible étant le même que l'espacement des
35 détecteurs et des sources lumineuses correspondantes dans le dis-

positif de mesure, et en ce que l'ouverture de mesure de chaque éprouvette est de préférence entourée par un rebord ou manchon de protection extérieur.

5 Dans les seules éprouvettes existant sur le marché et dans lesquelles la mesure est effectuée horizontalement à travers les parois de l'éprouvette, ces parois sont facilement rayées et salies quand on les touche avec les doigts, de sorte que de grandes erreurs peuvent se produire dans les mesures. En outre, dans les dispositifs existant actuellement dans lesquels la lumière se déplace
10 horizontalement, on n'a pas prêté suffisamment attention à la mise en place des éprouvettes et ce fait a souvent été complètement négligé.

Au laboratoire, la préparation de mélanges réactionnels et leur mesure dans un photomètre se font de manière journalière. A
15 partir d'un mélange réactionnel qui a été préparé en transférant, dans une éprouvette, à l'aide d'une pipette, un échantillon et un ou plusieurs réactifs, on peut mesurer dans un photomètre, par exemple, la concentration d'une certaine substance ou la cinétique d'une enzyme. Dans ces mesures, il peut se produire des erreurs
20 dans les résultats finaux, par suite de défauts soit dans les dispositifs utilisés, soit dans le mode opératoire. Ernest MACLIN et ses collaborateurs (Clinical Chemistry 19/8, 832-837, 1973), ont montré que, dans la mesure cinétique d'une enzyme, le résultat final pouvait présenter une erreur d'environ $\pm 40\%$ dans le pire des
25 cas. Cette erreur est due aux dispositifs utilisés, à l'imprécision de la longueur du trajet de la lumière dans l'éprouvette, à la température, au transfert à l'aide de la pipette de l'échantillon et du réactif, au temps, et aux éléments optiques et électroniques du photomètre.

30 On a tendance, à l'heure actuelle, quand on prépare des mélanges réactionnels, à utiliser des volumes d'échantillons et de réactifs aussi faibles que possible. On a ainsi imaginé ce qu'on appelle des micro-méthodes. Il est possible, de cette manière, d'économiser le réactif et de faire plusieurs essais à partir d'un échantillon unique qui peut souvent être très difficile à obtenir.
35

Quand on utilise une micro-méthode, les volumes transférés à l'aide d'une pipette sont faibles de sorte que l'erreur relative peut être grande, ce qui entraîne l'obtention d'un résultat final erroné. De manière analogue, dans les mesures photométriques, dans lesquelles on prépare des mélanges réactionnels en utilisant des micro-méthodes, la proportion des erreurs dans le résultat de la mesure finale est augmentée.

La présente invention sera maintenant décrite en détail en se référant aux dessins annexés dans lesquels :

10 Les Fig. 1 et 2 montrent schématiquement des modes de réalisation d'un dispositif de mesure selon l'invention,

Les Fig. 3a et 3b montrent deux exemples de cartes d'enregistrement utilisées à la section de sortie et sur lesquelles il est possible d'inscrire les résultats relatifs à chaque patient et ob-

15 tenus au moyen du dispositif de mesure,

La Fig. 4 est une vue latérale d'un ensemble d'éprouvettes placées dans un support, en position de mesure,

La Fig. 5 est une vue en plan d'un ensemble d'éprouvettes placées dans un support d'éprouvettes,

20 La Fig. 6 est une vue latérale d'un ensemble d'éprouvettes,

La Fig. 7 est une vue latérale d'un couvercle pour un ensemble d'éprouvettes,

La Fig. 8 est une vue en plan d'un ensemble d'éprouvettes,

La Fig. 9 est une vue en coupe axiale d'une éprouvette,

25 La Fig. 10 montre un ensemble d'éprouvettes en position de mesure,

La Fig. 11 est une vue en coupe d'un bloc de réactifs,

La Fig. 12 est une vue en coupe d'un ensemble d'éprouvettes et des pointes d'une pipette multiple utilisée avec l'ensemble

30 d'éprouvettes,

La Fig. 13 montre l'ensemble d'éprouvettes et les pointes d'une pipette multiple de la Fig. 12, à un moment où les compartiments de liquide de la pipette multiple sont remplis,

La Fig. 14 est une vue en plan du bloc de réactifs,

35 La Fig. 15 est une vue en coupe d'un ensemble d'éprouvettes

placé dans un photomètre et muni d'un couvercle selon l'invention.

Le titrage ou autres réactions sont effectués dans des éprouvettes qui sont disposées dans un support, symétriquement, en plusieurs rangées avec un certain espacement. Ce support est conçu pour s'adapter au dispositif de mesure. Dans le mode de réalisation représenté à la Fig. 1, des sources lumineuses 2 (L_1, L_2, L_3) et des détecteurs 3 (D_1, D_2, D_3) sont montés sur un bâti 1 avec des espacements correspondant à ceux des éprouvettes C_1, C_2, C_3 . Le dispositif de mesure peut, par exemple, comporter un nombre de sources lumineuses 2 et de détecteurs 3 égal au nombre de rangées d'éprouvettes. Dans ce cas, le bâti 1 est agencé pour se déplacer automatiquement d'une éprouvette à l'autre dans les rangées d'éprouvettes; le support des éprouvettes peut également être mobile, le bâti 1 étant fixe. Le dispositif peut également comporter une source lumineuse et un détecteur correspondant pour chaque éprouvette de telle sorte qu'il ne comprend aucun élément mécaniquement mobile.

Quand la lumière passe, par exemple, de la source lumineuse L_1 à travers l'éprouvette C_1 , parallèlement à l'axe longitudinal de cette éprouvette, la lumière rencontre d'abord la surface du liquide, puis traverse la colonne liquide et le fond de l'éprouvette pour parvenir au détecteur D_1 correspondant à l'éprouvette C_1 . Le dispositif de mesure 4 enregistre une certaine modification dans l'intensité lumineuse. Ce dispositif mesure de cette manière chaque éprouvette de la rangée d'éprouvettes. Une certaine modification de l'intensité lumineuse se produisant à l'une des éprouvettes de la rangée, caractéristique de chaque réaction et due à une précipitation à la partie inférieure de l'éprouvette, à une turbidité, ou à une variation du coefficient de transmission de la lumière du liquide dans l'éprouvette, indique par exemple un point cherché d'une modification dans une série de dilutions; à partir des résultats enregistrés, il est possible de déterminer l'éprouvette intéressée dans la rangée d'éprouvettes.

A la section de sortie 5, il est possible d'utiliser un circuit logique ou un calculateur qui détermine les résultats sous

la forme désirée, ou bien des moyens pour recevoir les résultats, les stocker dans une mémoire, et stocker le programme. Pour chaque titrage, sa propre modification spécifique dans l'intensité lumineuse est déterminée par des essais et ceci détermine un point du résultat. A la sortie, il est possible d'utiliser une carte d'enregistrement montrée à la Fig. 3a. La carte porte le nom 6 de la réaction et un code 7 correspondant à la modification d'intensité lumineuse correspondant à cette réaction. Une autre possibilité est d'utiliser à la section de sortie des organes de réglage qui sont placés dans des positions correspondant à l'intensité lumineuse type et à une modification caractéristique de chaque réaction. La section de sortie enregistre alors le nom de la réaction et les résultats sur une carte d'enregistrement telle que représentée à la Fig. 3b.

On peut utiliser le dispositif de mesure comme spectrophotomètre s'il enregistre la quantité de lumière allant de chaque source lumineuse au détecteur correspondant, et si la section de sortie enregistre le pouvoir absorbant et/ou le coefficient de transmission du liquide se trouvant dans chaque éprouvette.

La Fig. 2 montre schématiquement un autre mode de réalisation d'un dispositif de mesure qui utilise une source lumineuse unique 8. La lumière est conduite au moyen de fibres optiques 9 à travers une éprouvette 10 d'où elle passe dans d'autres fibres optiques 11. Ces fibres l'amènent à la périphérie d'un cercle. Les fibres arrivant à la périphérie de ce cercle sont lues au moyen d'une tête de lecture 12, des fibres optiques 13 transmettant la lumière à un détecteur 14.

L'ensemble d'éprouvettes constitue une partie essentielle du dispositif selon la présente invention. Plusieurs éprouvettes 18 dans le cas présent neuf, sont disposées avec un certain espacement dans une plaque de support 17 d'un ensemble d'éprouvettes 16. Ces éprouvettes sont utilisées quand on mesure, en appliquant le principe de la mesure verticale, le pouvoir absorbant du liquide se trouvant dans l'éprouvette 18 ou le changement d'intensité lumineuse due à une précipitation à la partie inférieure de l'éprou-

vette 18 ou à la turbidité du liquide. Quand on applique le principe de la mesure verticale, la lumière traverse la partie inférieure de l'éprouvette 18 et l'intensité lumineuse est enregistrée au moyen d'un détecteur 19, placé au dessus de l'éprouvette.

5 Lorsque l'ensemble d'éprouvettes 16 est stocké ou secoué, on peut fermer simultanément toutes les éprouvettes 18 de cet ensemble au moyen d'une plaque de fermeture 20. Les éprouvettes 18 de l'ensemble 16 sont conçues de manière que le principe de la mesure verticale puisse leur être appliqué.

10 L'ouverture de mesure 21 de chaque éprouvette 18 de l'ensemble 16 est entourée par une partie cylindrique ou rebord 22 prévue à l'extérieur de cette éprouvette et protégeant l'ouverture de mesure 21 de la poussière ou des rayures de sorte que les ouvertures de mesure 21 des éprouvettes 18 de l'ensemble 16 restent opti-
15 quement parfaites.

Si la face intérieure du fond de l'éprouvette est concave, les substances qui précipitent dans l'éprouvette se déposent en formant une pastille régulière au centre de ce fond. Quand la face intérieure du fond de l'éprouvette est concave et que sa face exté-
20 rieure est plane, ce fond constitue une lentille plan-concave qui affecte le passage de la lumière. Dans ce cas, il est facile de fabriquer les éprouvettes de façon qu'elles présentent des propriétés optiques semblables. Quand on utilise le dispositif comme spectrophotomètre, la face intérieure du fond de l'éprouvette et
25 sa face extérieure peuvent être toutes deux planes de telle sorte qu'il n'y a aucun effet de lentille affectant le passage de la lumière.

Quand le fond 21 de chaque éprouvette 18 de l'ensemble 16 est plan, ce fond est facile à fabriquer et aucune erreur optique
30 ne se produit; il n'y a aucun effet de lentille affectant le passage de la lumière. Cependant, le fond de chaque éprouvette de l'ensemble 16 et/ou son couvercle peuvent naturellement être plans, concaves ou convexes afin d'obtenir un effet de lentille convenable dépendant du but recherché.

35 De préférence, la partie inférieure 23 de chaque éprouvette

18 de l'ensemble 16 est conique de sorte qu'il est facile de mettre en place les éprouvettes de l'ensemble (voir Fig. 10) et que les particules précipitées dans les couches liquides se trouvant à la partie supérieure de l'éprouvette se déposent à la partie inférieure du cône 23 en formant une pastille appropriée. Il est facile de cette manière, de mesurer les sédiments ou les précipitations dans une faible surface.

La paroi intérieure verticale de l'éprouvette 18 peut être munie d'une ou plusieurs saillies 24, parallèles à l'axe longitudinal de l'éprouvette, ce qui améliore le mélange du liquide dans l'éprouvette 18 quand on la déplace. Quand on remue des éprouvettes cylindriques dans un mélangeur excentrique, les colonnes liquides prennent un mouvement de rotation de sorte qu'elles s'élèvent le long des parois de l'éprouvette. De cette manière, les différentes couches liquides ne sont pas convenablement mélangées. Mais, si les parois latérales de l'éprouvette sont munies de saillies 24, comme décrit ci-dessus, ces saillies engendrent des turbulences dans la colonne liquide en rotation de sorte que les différentes couches liquides sont efficacement mélangées même avec une faible force.

Le fait que l'ensemble d'éprouvettes 16 puisse être placé dans le support 15 dans une position unique est également important. Le support 15 est muni d'une saillie 25 s'adaptant dans une fente ou ouverture 26, prévue dans la plaque de support 17, de l'ensemble d'éprouvettes 16. Cette plaque de support 17 est également munie d'un code 27 permettant d'identifier l'éprouvette considérée, à l'aide du dispositif ou directement; chaque échantillon se trouvant dans les éprouvettes 18 de l'élément 16 est en même temps identifié. Ceci présente l'avantage que l'on peut utiliser un seul code 27 pour identifier neuf échantillons séparés et que l'on évite le danger de chaque échantillon.

Quand les ensembles 16 peuvent être placés dans une position unique dans le support 15 lorsqu'on procède à la mesure des éprouvettes 18 des ensembles 16 dans le dispositif de mesure, on peut utiliser le premier ensemble d'éprouvettes 16 se trouvant dans le dispositif de mesure pour mettre à zéro les neuf canaux du dispositif de mesure, les éprouvettes correspondantes des ensembles sui-

vants étant mesurées par les mêmes canaux. Ceci présente l'avantage que, si des défauts optiques mineurs se produisent dans les ouvertures de mesure 21 des éprouvettes, lors de la fabrication des ensembles 16, et que ces défauts soient répétés dans chaque ensemble, ils sont éliminés dans la phase de remise à zéro et dans la phase suivante.

Le support 15 pour l'ensemble d'éprouvettes est conçu de manière que l'on puisse y placer un ou plusieurs ensembles 16 et qu'il puisse être poussé à travers la tête de mesure du dispositif de mesure (voir Fig. 4).

On peut utiliser le support 15 pour le stockage et le déplacement des éprouvettes, pour l'introduction de liquides dans l'ensemble d'éprouvettes ou leur retrait, pour des réactions d'incubation et de mesure, etc.

Le support 15 peut également être thermo-régulé de sorte que les éprouvettes 18 des ensembles 16 et le liquide se trouvant dans ces éprouvettes présentent une température désirée.

Quand un ensemble d'éprouvettes 16 se trouve en position de mesure dans le support 15 dans l'extrémité de mesure du dispositif de mesure, chaque éprouvette est protégée de la lumière extérieure; en outre, ce support protège chaque éprouvette de la lumière.

Quand l'ensemble 16 se trouvant dans le support 15, vers l'extrémité de mesure du dispositif de mesure, arrive au point de mesure, un faisceau lumineux traverse l'ouverture 28, prévue dans le support 15; lors de son trajet entre les points 29 et 29' ce faisceau donne une impulsion à la section de mise en place 30 au moyen d'un détecteur 29' ou d'une photo diode.

La section 30 place chaque éprouvette 18 de l'ensemble 16 simultanément dans l'alignement des fibres optiques et des détecteurs 19 correspondant aux éprouvettes 18. Quand la section 30 a atteint sa position supérieure, la partie inférieure conique 23 de chaque éprouvette 18 de l'ensemble 16 est disposée dans la section conique du dispositif de mise en place; en outre, l'ensemble 16 est élevé dans l'extrémité de mesure de sorte que la partie supérieure de l'ensemble 16 repose contre le bâti de la tête de détection de

l'extrémité de mesure. La mesure est effectuée dans cette position. Les éprouvettes 18 de l'ensemble 16 sont ainsi positionnées de manière très précise.

5 Au bout d'un certain temps, la section 30 de l'extrémité de mesure descend et laisse redescendre l'ensemble d'éprouvettes 16 dans sa position de repos dans le support 15, de sorte que ce support peut être poussé dans l'extrémité de mesure, mécaniquement ou manuellement. Quand l'ensemble 16 d'éprouvettes suivant vient dans la position de mesure, la section 30 de l'extrémité de mesure met
10 en place l'ensemble d'éprouvettes suivant en position de mesure et le verrouille dans cette position.

Un bloc de réactifs 33 (Fig. 11) et un ensemble d'éprouvettes 32 (Fig. 12 et 13) sont des dispositifs de formes diverses, comprenant par exemple neuf tubes à essais ou éprouvettes, où on peut
15 prélever ou introduire simultanément neuf échantillons séparés au moyen d'une pipette multiple à neuf conduits. Les réactifs peuvent être stockés dans le bloc 33 ou les ensembles d'éprouvettes 32 sous forme soit de substances sèches, soit de solutions. Les solutions réactives sont obtenues à partir des substances sèches en ajoutant
20 un liquide convenable au bloc de réactifs 33 ou à l'ensemble d'éprouvettes 32. Il est possible de stocker, dans le bloc 33, ou dans les ensembles 32, certaines proportions prêtes à l'emploi du même réactif ou bien des réactifs différents.

Tous les tubes 33a du bloc réactif 33 ou toutes les éprouvettes 32a de l'ensemble d'éprouvettes 32 peuvent être simultanément
25 fermés par le couvercle 31 du bloc 33 ou de l'ensemble d'éprouvettes 32. Ce couvercle 31 empêche les liquides de s'évaporer et les substances se trouvant dans les tubes 33a ou les éprouvettes 32a d'être polluées. On peut également utiliser le couvercle 31 pour
30 fermer chaque éprouvette 32a de l'ensemble 32 de manière que le fond 31b de chacun des bouchons 31a du couvercle 31 soit immergé en dessous de la surface libre 34 du liquide dans l'éprouvette 32a de l'ensemble 32 correspondant au bouchon 31a, au point où la lumière quitte le liquide pour parvenir au détecteur 30. Le couvercle
35 31 de l'ensemble d'éprouvettes 32 est constitué par une plaque

unique présentant des bouchons 31a s'étendant vers le bas à partir de trous de la plaque, les fonds de ces bouchons étant fermés par une plaque inférieure transparente 31b. Les bouchons 31a du couvercle 31 de l'ensemble 32 sont conformés de manière que, lorsque le couvercle 31 est mis en place sur l'ensemble d'éprouvettes 32, un espace d'air soit laissé libre entre les parois extérieures verticales ou en pente des bouchons 31a du couvercle 31 et les parois intérieures des parties supérieures des éprouvettes correspondantes 32a de l'ensemble d'éprouvettes 32.

10 Quand le pouvoir absorbant du liquide se trouvant dans l'éprouvette 32a de l'ensemble 32 est maintenant mesuré au moyen d'un photomètre fonctionnant suivant le principe de la mesure verticale selon l'invention, la lumière se déplace dans le liquide contenu dans l'éprouvette 32a sur la distance h , comprise entre le fond 36 de l'éprouvette 32a et le fond 31b du bouchon 31a du couvercle 31. 15 On peut régler cette distance h en fabriquant des couvercles 31 de forme différente de manière que la longueur du bouchon 31a du couvercle 31 varie ou en fabriquant des ensembles d'éprouvettes 32 de hauteur différente. En outre, les parois latérales des bouchons 31a du couvercle 31 peuvent être opaques de sorte que la lumière peut 20 passer seulement à travers le fond transparent 31b du bouchon 31a du couvercle 31 de l'ensemble 32.

Par suite de la conception du dispositif selon l'invention, les erreurs produites dans la hauteur de la colonne liquide, par exemple lors de l'utilisation de la pipette ou par suite d'éclaboussures de liquide formant des gouttelettes 35 sur les parois 25 internes de l'ensemble 32, n'entraîneront pas d'erreur dans la longueur du trajet de la lumière.

Si la surface de la colonne de liquide dans l'éprouvette de l'ensemble est courbe ou oblique, ceci peut entraîner une erreur de 30 mesure dans un photomètre fonctionnant suivant le principe de la mesure verticale. Quand l'ensemble 32 est fermé par le couvercle 31, le fond 36 de chaque éprouvette 32a et le fond correspondant 31b du bouchon 31a du couvercle 31 de l'ensemble 32 sont parallèles. 35 Par suite, la lumière passe perpendiculairement à travers des plans

parallèles et à travers une colonne liquide se trouvant entre ces plans, de sorte que les erreurs ci-dessus sont éliminées des résultats des mesures.

Des bulles 37 se forment parfois dans la surface libre du liquide lors du secouage ou de l'utilisation de la pipette. Ces bulles peuvent perturber une mesure photométrique quand l'appareil fonctionne suivant le principe de la mesure verticale, la lumière traversant le fond 36 de l'éprouvette 32a de l'ensemble 32, puis la colonne liquide, et finalement la surface libre du liquide et l'air pour parvenir au détecteur 40. Quand l'ensemble d'éprouvettes 32 est fermé par le couvercle 31, le fond 31b de chaque bouchon 31a du couvercle 31 est immergé dans l'éprouvette 32a correspondant au bouchon 31a du couvercle 31 et se trouve quelque peu en dessous de la surface libre 34 du liquide. Les bulles 37 existant éventuellement à la surface du liquide sont ainsi déplacées vers la surface du liquide libre entre la paroi intérieure de l'éprouvette 32a de l'ensemble 32 et la paroi extérieure du bouchon 31a du couvercle 31 de cet ensemble 32.

On peut également remédier aux défauts ci-dessus, si nécessaire, en immergeant, au lieu du couvercle de l'ensemble 32, une pointe protégée du détecteur 40 quelque peu en dessous de la surface libre 34 du liquide dans chacune des éprouvettes 32a de l'ensemble 32.

Selon la loi de Beer, le pouvoir absorbant du liquide est une fonction linéaire croissante de la longueur du trajet lumineux dans l'éprouvette. Quand une mesure est faite dans l'ensemble 32, sans utiliser le couvercle 31, au moyen d'un photomètre fonctionnant suivant le principe de la mesure verticale, les longueurs des trajets lumineux dans les éprouvettes 32a de l'ensemble 32 sont égales aux hauteurs des colonnes de liquide dans les éprouvettes 32a, et ces hauteurs sont, à leur tour, des fonctions linéaires croissantes des volumes de liquide introduits dans les éprouvettes par la pipette. Si maintenant un volume de réactif trop faible a été introduit à l'aide de la pipette, le trajet lumineux dans l'éprouvette est raccourci mais le pouvoir absorbant par uni-

5 té de longueur du trajet lumineux est augmenté, en supposant que le volume de l'échantillon ait été mesuré correctement. Si, d'un autre côté, un volume de réactif trop important a été introduit dans les éprouvettes, le pouvoir absorbant par unité de longueur du trajet lumineux est diminué. Ainsi, dans un photomètre fonctionnant suivant le principe de la mesure verticale, si une mesure est effectuée sans utilisation du couvercle 31 de l'ensemble 32, ce qui rend constante la longueur du trajet lumineux dans les éprouvettes 32a de l'ensemble 32, comme décrit ci-dessus, une erreur éventuelle dans la quantité d'agents ou d'agents actifs, introduits à l'aide de la pipette, n'entraîne pas d'erreur dans le pouvoir absorbant du mélange réactionnel. Une erreur dans ce pouvoir absorbant ne se produira que s'il y a eu une erreur dans l'introduction de l'échantillon à l'aide de la pipette.

15 Dans un photomètre à canaux multiples, fonctionnant suivant le principe de la mesure verticale, le détecteur 40 se trouve au voisinage immédiat du pré-amplificateur 41 de l'extrémité de mesure du photomètre, ou juste sur lui. Les signaux perturbateurs dus à la présence de longs conducteurs allant du détecteur 40 au pré-amplificateur sont ainsi éliminés.

20 Dans l'extrémité de mesure du photomètre, le dispositif 42 servant à positionner l'ensemble d'éprouvettes soulève l'ensemble 32 et l'amène vers la surface plane 43 de l'extrémité de mesure. A la fin du mouvement de montée, cette surface plane applique étroitement le couvercle 31 contre l'ensemble 32. Ce couvercle 31 est ainsi, de manière sûre, en position correcte et la longueur du trajet lumineux dans chaque éprouvette 32a de l'ensemble 32 est la même.

25 On peut utiliser des lumières ayant la même longueur d'ondes ou de longueurs d'ondes différentes, dans les fibres optiques 44 conduisant à l'extrémité de mesure. De cette manière, il est possible de mesurer les éprouvettes 32a d'un ensemble unique 32 à l'aide de lumières de même longueur d'ondes ou de longueurs d'ondes différentes.

35 Il va de soi que l'invention doit être considérée comme

n'étant pas limitée au mode de réalisation décrit et représenté,
mais en couvrant au contraire toutes les variantes.

REVENDEICATIONS

I. - Procédé pour la lecture et l'enregistrement automatiques de résultats de réactions virologiques, bactériologiques ou hémato-
tologiques, ou pour la mesure et l'enregistrement spectrophoto-
métriques de résultats de réactions chimiques colorées, à partir
5 d'une modification de l'intensité lumineuse due à une modifica-
tion dans la perméabilité lumineuse, caractérisé en ce que dans
un dispositif de mesure on fait passer la lumière parallèlement
à l'axe longitudinal d'une éprouvette, depuis une source lumineu-
se, située d'un côté de l'éprouvette à un détecteur situé de l'au-
10 tre côté de cette éprouvette, à travers une colonne de liquide
fixe à mesurer, placée dans une éprouvette fixe ou dans chaque
éprouvette d'une rangée d'un groupe d'éprouvettes fixes, et à
travers le fond de l'éprouvette délimitant la colonne de liquide,
15 de sorte que, lorsque la lumière se déplace le long de l'axe lon-
gitudinal de l'éprouvette, les résultats des réactions sérologi-
ques, bactériologiques, hémato-logiques, ou colorées peuvent être
lues à partir d'une modification dans l'intensité lumineuse, cau-
sée par exemple par des précipitations ou des turbidités, au fond
de la ou des éprouvettes fixes ou se trouvant non décantées dans
20 la colonne de liquide, ou par une modification de la couleur du
liquide se trouvant dans la ou les éprouvettes.

2. - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce
qu'il est prévu une source lumineuse pour chaque éprouvette ou
une source lumineuse commune pour toutes les éprouvettes, un dé-
25 tecteur étant de préférence prévu pour chaque éprouvette.

3. - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que,
dans un dispositif de mesure, des sources lumineuses et des détec-
teurs correspondant chacun à une source lumineuse sont disposés
en rangées dans un bâti, et en ce que le bâti est mobile d'une
30 rangée d'éprouvettes à une autre ou en ce qu'un support d'éprou-
vette est mobile alors que le bâti reste fixe, de sorte que les
éprouvettes sont mesurées une rangée à la fois.

4. - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que,
pour la mesure, chaque éprouvette d'un ensemble d'éprouvettes est

fermée par un couvercle de sorte que le fond de chaque bouchon du couvercle est immergé en dessous de la surface libre du liquide dans l'éprouvette correspondant au bouchon, ou en ce qu'une pointe protégée d'un détecteur est immergée en dessous de la surface libre du liquide dans chaque éprouvette de l'ensemble d'éprouvettes, à l'endroit où la lumière passe du liquide au détecteur.

5. - Dispositif pour la mise en oeuvre du procédé selon la revendication 1, caractérisé par des ensembles d'éprouvettes qui peuvent être placés dans un support d'éprouvettes, l'espacement entre les éprouvettes fixes ou amovibles de l'ensemble d'éprouvettes étant le même que l'espacement des détecteurs et des sources lumineuses correspondantes dans le dispositif de mesure, et en ce que l'ouverture de mesure de chaque éprouvette est, de préférence, entourée par un rebord ou un manchon de protection extérieur.

6. - Dispositif selon la revendication 5, caractérisé en ce que les éprouvettes d'un ensemble peuvent être simultanément fermées au moyen d'un couvercle dans lequel l'espacement des bouchons correspond à l'espacement des éprouvettes de l'ensemble d'éprouvettes.

7. - Dispositif selon la revendication 5 ou 6, caractérisé en ce que la partie inférieure de chaque éprouvette de l'ensemble d'éprouvettes présente une forme tronconique afin de faciliter la mise en place des éprouvettes.

8. - Dispositif selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisé en ce que la paroi intérieure de chaque éprouvette est munie d'une ou plusieurs saillies, parallèles à l'axe longitudinal de l'éprouvette.

9. - Dispositif selon la revendication 5, caractérisé en ce que la paroi intérieure et/ou la paroi extérieure du fond et/ou du couvercle de chaque éprouvette de l'ensemble d'éprouvettes est plane, concave ou convexe.

10. - Dispositif selon la revendication 5, caractérisé en ce que la paroi intérieure du fond de l'éprouvette ou de chaque éprouvette d'un groupe d'éprouvettes, utilisées dans le dispositif, est concave, alors que la paroi extérieure de ce fond est plane.

11. - Dispositif selon la revendication 5, caractérisé en ce que la paroi intérieure et la paroi extérieure du fond de chaque éprouvette de l'ensemble d'éprouvettes sont toutes deux planes.

5 12. - Dispositif selon la revendication 5, caractérisé en ce que le support de l'ensemble d'éprouvettes est muni d'une saillie qui s'adapte dans une fente ou ouverture, prévue dans une plaque de support de l'ensemble d'éprouvettes, de sorte que cet ensemble peut être placé dans le support dans une position unique.

10 13. - Dispositif selon la revendication 5, caractérisé en ce que la plaque de support de l'ensemble d'éprouvettes est munie d'un code permettant d'identifier l'ensemble, soit directement, soit au moyen du dispositif de mesure.

14. - Dispositif selon la revendication 5, caractérisé en ce que le support de l'ensemble d'éprouvettes est thermo-régulé.

15 15. - Dispositif selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il comporte un couvercle, constitué par une plaque unique munie de bouchons creux qui s'étendent vers le bas et sont dotés de fonds plans transparents, parallèles à la plaque du couvercle et situés chacun à la même distance de cette plaque, et en ce que le
20 diamètre extérieur des bouchons, au fond plan, est inférieur au diamètre intérieur des éprouvettes de l'ensemble d'éprouvettes correspondant au couvercle.

16. - Dispositif selon la revendication 15, caractérisé en ce que les bouchons du couvercle sont cylindriques.

25 17. - Dispositif selon la revendication 15, caractérisé en ce que les bouchons du couvercle présentent la forme de cônes tronqués ayant leur petite base dirigée vers le bas.

18. - Dispositif selon la revendication 15, caractérisé en ce que les parois latérales des bouchons du couvercle sont totale-
30 ment ou partiellement opaques.

Fig. 1.

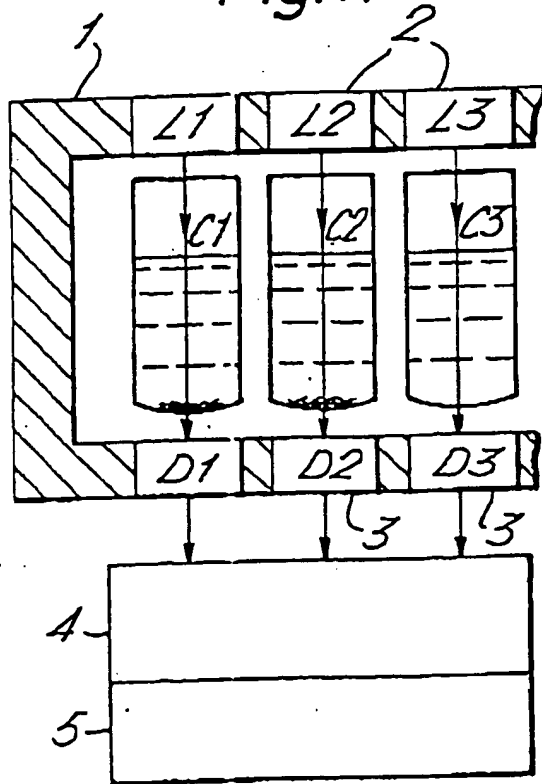


Fig. 2.

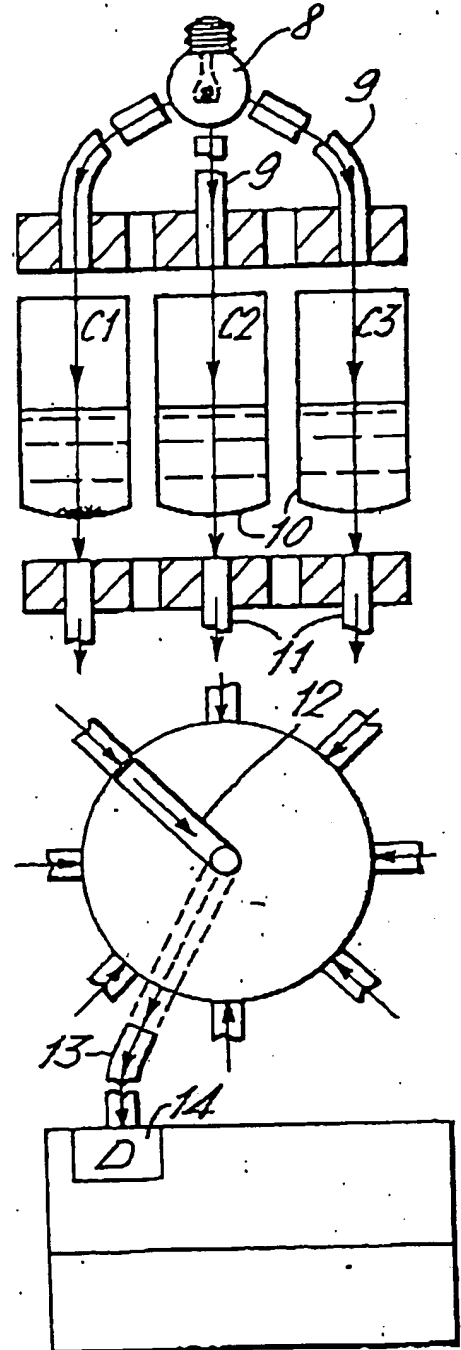


Fig. 3a.

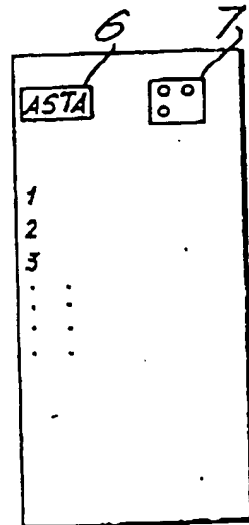


Fig. 3b.

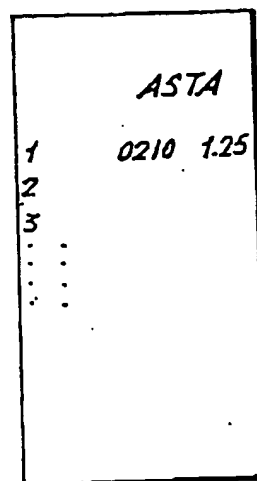


Fig.4.

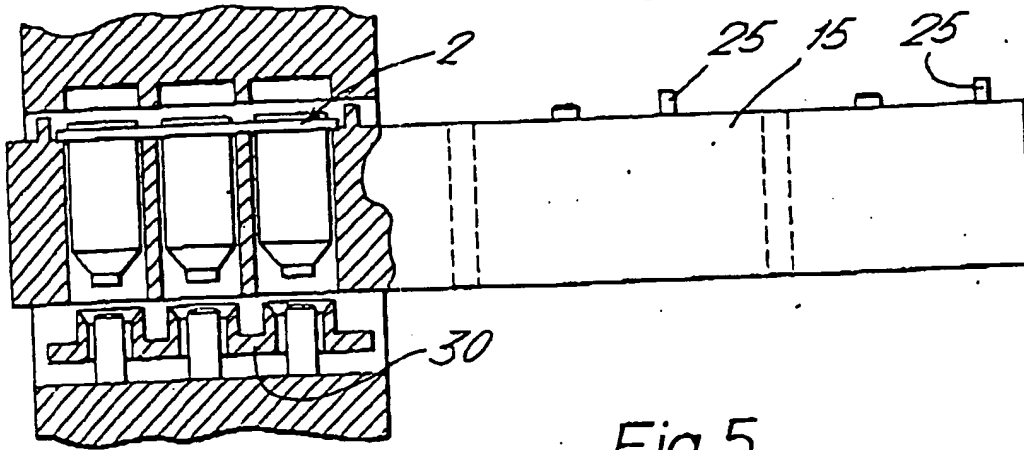


Fig.5.

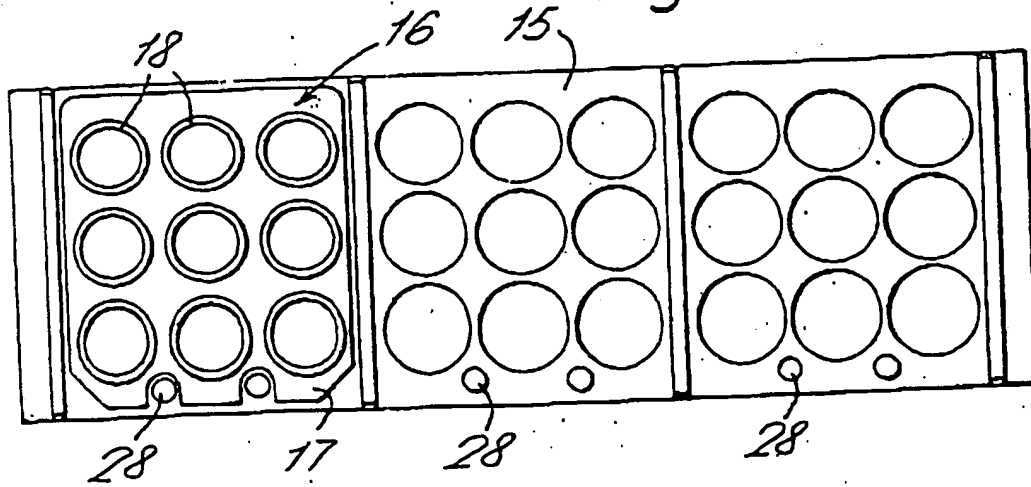


Fig.7.

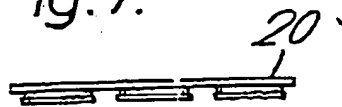


Fig.6.

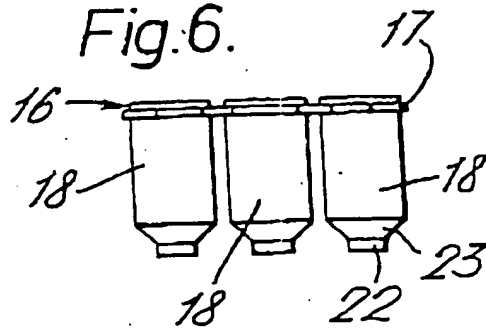


Fig.8.

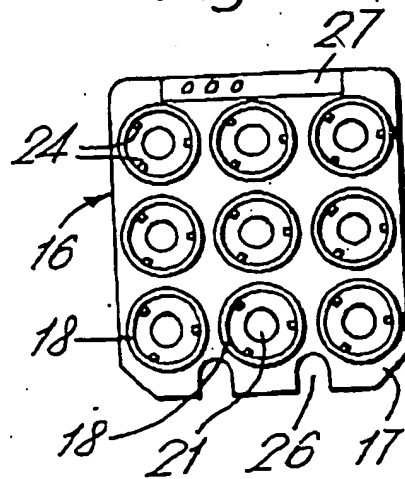


Fig.9.

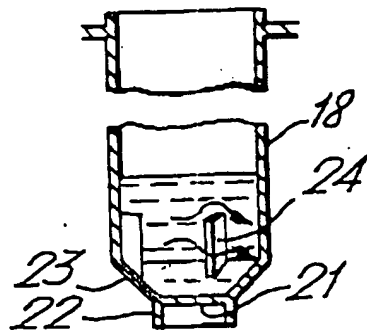


Fig.10. 16
19 (29')

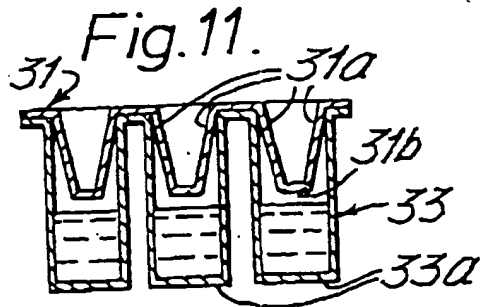
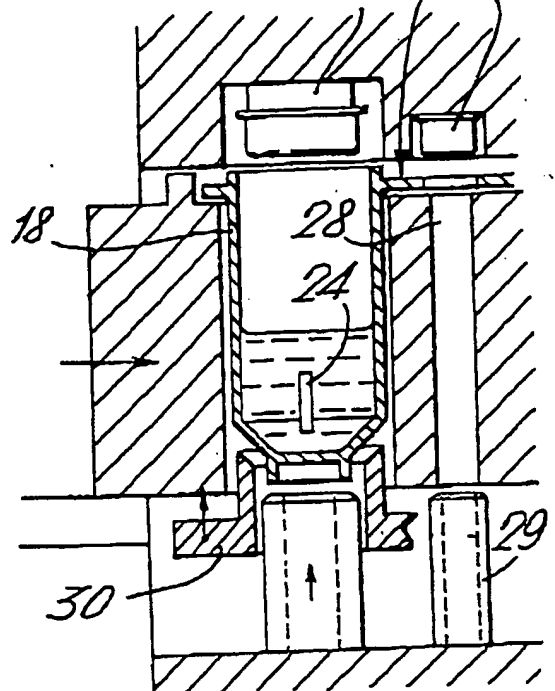


Fig.12.

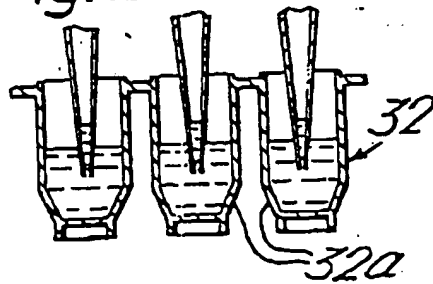


Fig.13.

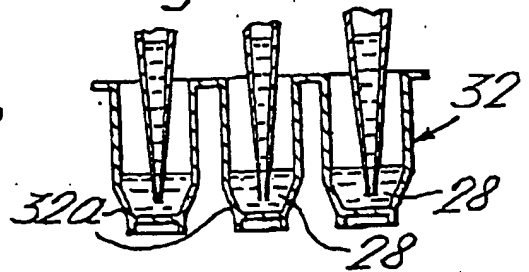


Fig.14.

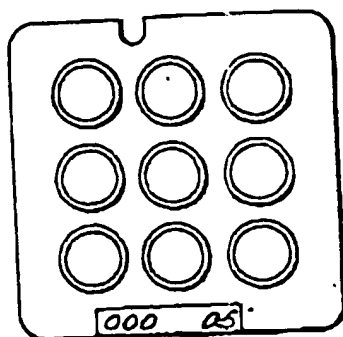


Fig.15. 41 40 31a 31

